

Referenz Pädiatrie

Infektiologie > Hepatitis D

Mats Ingmar Fortmann

Hepatitis D

Ingmar Fortmann

Steckbrief

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein RNA-Virus, das für seine Replikation das Hepatitis-B-Virus (HBV) bzw. das HBs-Ag benötigt. Die Virushepatitis D betrifft weltweit ca. 5% der Menschen, die an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) erkrankt sind. Zu den Risikogruppen gehören indigene Bevölkerungsgruppen und Personen mit intravenösem Drogenabusus oder Hämodialyse. Weltweit ist die Zahl der HDV-Infektionen seit den 1980er-Jahren zurückgegangen, was hauptsächlich auf ein erfolgreiches globales HBV-Impfprogramm zurückzuführen ist. Die Kombination aus HDV- und HBV-Infektion gilt als die schwerste Form der chronischen Virushepatitis. Als präventive Maßnahme steht v.a. die HBV-Impfung zur Verfügung.

Synonyme

- ▶ Hepatitis D
- ▶ HDV

Keywords

- ▶ Hepatitis D
- ▶ HDV
- ▶ Virushepatitis
- ▶ Leberzirrhose
- ▶ Leberfibrose
- ▶ hepatozelluläres Karzinom

Definition

Das Hepatitis-D-Virus (HDV) ist ein RNA-Virus, das für seine Replikation das Hepatitis-B-Virus (HBV) bzw. das HBs-Ag benötigt. Die Virushepatitis D betrifft weltweit ca. 5% der Menschen, die an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) erkrankt sind.

Epidemiologie

- ▶ Reservoir: chronisch (HBs-Ag-positiv) und akut infizierte Menschen [1], [2]

Häufigkeit

- ▶ weltweit mehr als 10 Millionen Menschen mit HDV infiziert
- ▶ zwei epidemiologische Muster:
 - ▶ im mediterranen Raum Übertragung der HDV-Infektion unter HBV-Trägern über engen persönlichen Kontakt

- ▶ Verbreitung in Westeuropa und Nordamerika eher durch vulnerable Gruppen mit Blutexpositionen (z.B. intravenöser Drogenabusus)
- ▶ In D sind Neuinfektionen mit HDV sehr selten.

Altersgipfel

- ▶ orientiert sich an der Altersverteilung der HBV-Infektionen

Geschlechtsverteilung

- ▶ keine Geschlechtswendigkeit

Prädisponierende Faktoren

- ▶ Infektion nur in Zusammenhang mit HBV-Infektion möglich

Ätiologie und Pathogenese

- ▶ Die Übertragung ist an Hepatitis B gebunden [1], [2], [3], [4]
- ▶ Bei chronischen Anti-HBc-positiven HBs-Ag-Trägern führt eine Hepatitis-D-Superinfektion zur chronisch aktiven Hepatitis mit Übergang in eine Leberzirrhose.
- ▶ Übertragungswege:
 - ▶ v.a. parenteral (Blutprodukte, Nadelstichverletzungen, i.v.-Drogenabusus)
 - ▶ sexuell
 - ▶ perinatal (sehr selten)
- ▶ Meldepflicht

Symptomatik

- ▶ HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung als eine alleinige HBV-Infektion [1], [2], [3].
- ▶ Bei >90% der Infizierten mit HDV-Superinfektion entwickelt sich ein chronischer Verlauf.
- ▶ Erhöhung des Risikos für Leberzirrhose und früheres Auftreten eines Leberzellkarzinoms

Simultaninfektion

- ▶ schwererer Verlauf der akuten Hepatitis, aber Ausheilung in 90% der Fälle
- ▶ Symptome einer Virushepatitis:
 - ▶ Prodromi: Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und Gelenkschmerzen
 - ▶ Ikterus: ggf. Juckreiz, dunkler Harn, helle Stühle, druckschmerzhaftes Hepatomegalie und Polylymphadenopathie, Splenomegalie

Superinfektion

- ▶ beschleunigt das Fortschreiten zu einer schwereren Erkrankung in allen Altersgruppen und bei 70–90% der Personen
- ▶ beschleunigt das Fortschreiten zur Leberzirrhose (um fast ein Jahrzehnt im Vergleich zu HBV-Monoinfizierten)
- ▶ Patienten mit HDV-induzierter Zirrhose haben ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- ▶ Der Mechanismus, bei dem HDV eine schwerere Hepatitis und ein schnelleres Fortschreiten der Fibrose verursacht als HBV allein, bleibt unklar.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Nachweis durch Anti-HDV-IgM/-IgG

Anamnese

- ▶ Impfstatus, insbes. HBV
- ▶ Risikoprofil: Beruf, (ungeschützte) sexuelle Kontakte, Drogenabusus, Transfusionen, Nadelstichverletzungen, Migrationshintergrund, Reiseanamnese, Möglichkeit einer perinatalen Infektion

Körperliche Untersuchung

- ▶ Hepatosplenomegalie mit Druckschmerz im rechten Oberbauch
- ▶ Ikterus, ggf. Sklerenikterus
- ▶ klinische Zeichen des akuten Leberversagens:
 - ▶ Bewusstseinsstörung (hepatische Enzephalopathie)
 - ▶ Ikterus
 - ▶ Gerinnungsstörung
 - ▶ Foetor hepaticus
- ▶ klinische Zeichen der Leberzirrhose:
 - ▶ Gerinnungsstörungen (z.B. Petechien)
 - ▶ Pruritus
 - ▶ Bauchumfangsvermehrung (Aszites)
 - ▶ Teleangiektasien
 - ▶ „Caput medusae“
 - ▶ Uhrglasnägel
 - ▶ Ödeme
 - ▶ höckrig/knotig und vergrößert tastbare Leber (bei fortgeschrittener Erkrankung Verkleinerung der Leber)

Labor

- ▶ Anti-HDV-AK im Serum und HDV-RNA-Nachweis per PCR im Blut
- ▶ Transaminasen (GOT, GPT), γ -GT, AP, Bilirubin, LDH, GLDH, Albumin, CHE
- ▶ Ammoniak (eingeschränkte Entgiftungsfunktion, hepatische Enzephalopathie?)
- ▶ Gerinnung inkl. Quick, PTT, Fibrinogen
- ▶ Blutbild (Thrombopenie bei Splenomegalie?)
- ▶ Kreatinin, Natrium, Kalium (hepatorenales Syndrom)
- ▶ CRP
- ▶ Globuline erniedrigt (Immunsuppression und Infektanfälligkeit)
- ▶ bei V.a. Leberversagen: BGA mit Laktat und Glukose

Cave

Der Quickwert dient als Maß für die Syntheseleistung der Leber.

Mikrobiologie

Serologie

- ▶ Anti-HDV-AK im Serum

Molekularbiologie

- ▶ HDV-RNA per PCR im Blut

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Beurteilung des fibrotischen Umbaus, Suche nach Raumforderungen, Cholestase, Gallensteinen
- Duplex-Sonografie der Portalvene zur Beurteilung eines portalen Hypertonus
- Zirrhose: inhomogenes Parenchym, variable Hyperechogenität des Parenchyms mit bindegewebigem Umbau, rarefizierte Venen

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Pathologie

- akute HBV:
 - Councilman-Körperchen (eosinophile Einzelzellnekrosen)
 - Kupffer-Zell-Proliferationen
 - Brückennekrosen
- chronische HBV:
 - lymphohistiozytäre Infiltrate periportal
 - Mottenfraßnekrosen periportal
 - Milchglashepatozyten
 - fibröser Umbau der Leber

Histologische Leberdiagnostik

- Leberbiopsie:
 - Ziel: Grading, Staging und Klärung der Ätiologie
 - indiziert bei unklaren serologischen Befunden

Cave

Abwägen von Nutzen, Risiko und Konsequenz, da hohes Blutungsrisiko bei Patienten/innen mit Leberzirrhose

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 66.1

Tab. 66.1 Differenzialdiagnosen der Virushepatitis.			
Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
<u>Hepatitis A</u>	557 Fälle im Jahr 2020 in D	typische Reisehepatitis, meist folgenlose Ausheilung	Anti-HAV-IgM: akute Infektion; Anti-HAV-IgG: Z.n. Infektion oder Impfung
<u>Hepatitis B</u>	240 Mio. Menschen mit chron. HBV weltweit in Europa 0,4–0,7% HBs-Ag-positiv	⅓ aller Infektionen sexuell übertragen; ⅓ perinatal oder parenteral (z.B. durch Nadelstichverletzungen, i.v.-Drogenabusus oder Blutprodukte)	akute Infektion: HBs-Ag und Anti-HBc-IgM erhöht, Virus-DNA per PCR im Blut
<u>Hepatitis C</u>	185 Mio. Menschen weltweit infiziert in D 0,4% HCV-positiv (in Risikogruppen deutlich mehr)	meist durch i.v.-Drogenabusus übertragen; bis zu 85% chronifizierend	Anti-HCV-AK im Serum HCV-RNA per PCR im Blut
<u>Hepatitis D</u>	5% der chronisch mit HBV infizierten	nur als Koinfektion mit HBV	Anti-HDV-AK im Serum HDV-RNA per PCR im Blut

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
<u>Hepatitis E</u>	16,8% Durchseuchung in D (Anti-HEV-AK) aber selten symptomatischer Verlauf	unvollständig gegartes Schweine-/Wildfleisch bzw. verunreinigtes Trinkwasser	Anti-HEV-IgM oder RNA per PCR aus Stuhl
EBV	sehr hohe Durchseuchung in der Allgemeinbevölkerung	infektiöse Mononukleose: fieberhafter Angina tonsillaris mit zervikaler LK-Schwellung, HSM, Fatigue	<u>Blutausstrich</u> : Pfeiffer-Zellen; EBV-IgM-AK = frische Infektion
CMV	selten <u>Hepatitis</u> bei hoher Durchseuchung in Allgemeinbevölkerung (>90% asymptomatisch)	bei Neugeborenen oder Menschen mit Immunsuppression; Cave: <u>Pneumonie</u> , Retinitis	<u>Blutausstrich</u> : Eulenaugenzellen; Anti-CMV-AK (IgM und IgG)
HSV	neonatale Infektion in 85% perinatal (5% prä- und 10% postnatal)	neonatale HSV-Infektion oder bei disseminierter Infektion bei Immunsuppression	typische bläschenförmige Effloreszenzen; HSV-PCR aus Blut und Liquor
VZV	als seltene Komplikation einer VZV-Infektion	Hauteffloreszenzen bei Windpocken	klinisch; VZV-PCR aus Blut, Fruchtwasser, Bläscheninhalt, Gewebe etc.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie entspricht der akuten und chronischen Behandlung der HBV-Infektion.
- Bei fulminanter Hepatitis oder schwerer Leberzirrhose muss die Möglichkeit einer Lebertransplantation erwogen werden.

Allgemeine Maßnahmen

Akute HBV-Infektion

- meistens spontane Ausheilung und keine Notwendigkeit einer antiviralen Therapie
- fulminante Hepatitis: Einsatz von Nukleosid-/Nukleotidanaloga und Überweisung an Zentrum für Lebertransplantation
- symptomatischer milder Verlauf: Monitoring der Serokonversion
 - Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs markiert die Ausheilung der Infektion.
 - wenn HBs-Ag UND Anti-HBs nach 6 Monaten negativ → Bestimmung der HBV-DNA → bei positivem Befund → okkulte Infektion

Chronische HBV-Infektion

- gründliche Abwägung von Indikation und Kontraindikationen
- Interferon- $\alpha 2b$ 5 MU/m² KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)
- evtl. Lebertransplantation in foudroyanten Fällen oder bei Zirrhose

Asymptomatische HBV-Trägerschaft

- regelmäßige Kontrollen der Virämie:
 - inaktiv: HBV-DNA und HBe-Ag negativ
 - niedrigvirämisch: HBe-Ag negativ und HBV-DNA <2000IE/ml
 - hochvirämisch: HBe-Ag positiv und HBV-DNA >2000IE/ml

Konservative Therapie

- ▶ Verlaufskontrollen der serologischen Marker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Pharmakotherapie

- ▶ behandelt wird Hepatitis-B-Infektion
- ▶ Interferon- $\alpha 2b$ 5 MU/m² KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- ▶ Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)

Nachsorge

- ▶ Verlaufskontrollen der serologischen Marker und Hepatitismarker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Verlauf und Prognose

- ▶ Die Simultaninfektion mit HBV und HDV verläuft zwar häufiger symptomatisch, heilt aber in 90% der Fälle folgenlos aus.
- ▶ Die HDV-Superinfektion eines HBV-Trägers führt zu einer schwerer verlaufenden Lebererkrankung im Vergleich zu einer alleinigen HBV-Infektion.
- ▶ Bei >90% der Infizierten mit HDV-Superinfektion entwickelt sich ein chronischer Verlauf.
- ▶ Erhöhung des Risikos für Leberzirrhose und früheres Auftreten eines Leberzellkarzinoms bei HDV-Superinfektion

Prävention

- ▶ Prävention der HBV-Infektion, insbesondere HBV-Impfung

Literatur

Quellenangaben

- ▶ [1] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018
- ▶ [2] Robert-Koch-Institut. Hepatitis B und D: RKI-Ratgeber (20.05.2016). Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html; Stand: 12.06.2023
- ▶ [3] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterol 2009; 136: 1629–1638
- ▶ [4] Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 31–40

Quelle:

Fortmann M. Hepatitis D. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: <https://eref.thieme.de/11GDA5PR>